

# マイクロ波を用いる有機合成 IV

## *N,N*-ジメチルアニリンのフィルスマイヤーホルミル化反応

Organic Synthesis Using Microwaves IV  
The Vilsmeier Formylation of *N,N*-Dimethylaniline

新潟生命歯学部 鈴木 常夫  
種村 潔  
西田 洋子

Tsuneo SUZUKI, Kiyoshi TANEMURA, and Yoko NISHIDA

*The Nippon Dental University, School of Life Dentistry at Niigata,  
Hamaura-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8580, JAPAN*

(2009 年 11 月 30 日 受理)

### Abstract

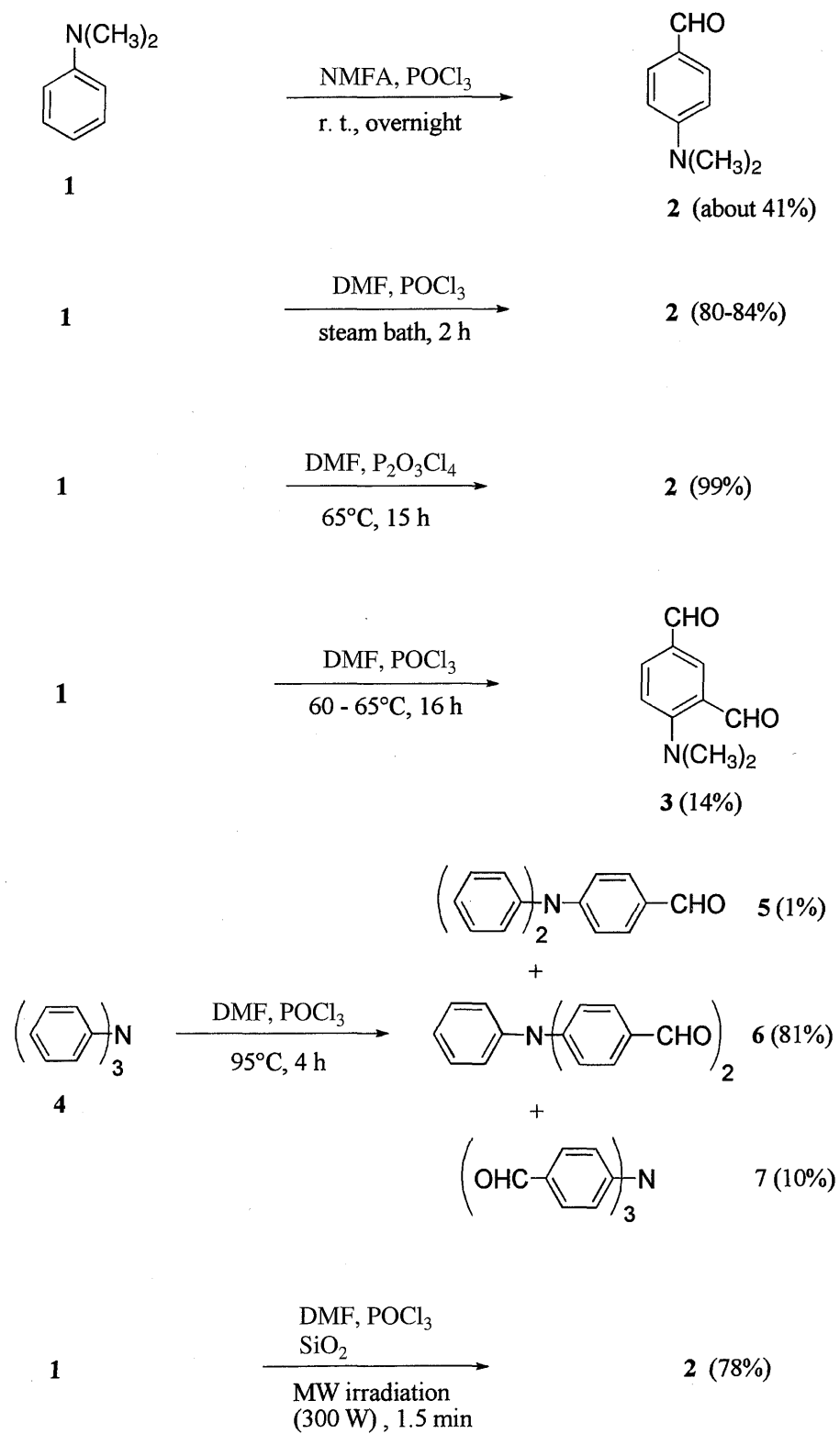
The Vilsmeier formylation of *N,N*-dimethylaniline (**1**) with *N,N*-dimethylformamide (DMF) and phosphorus oxychloride or pyrophosphoryl chloride was carried out by using microwave (MW) irradiation and 4-*N,N*-dimethylbenzaldehyde (**2**) was obtained quantitatively accompanying with small amounts of 2-*N,N*-dimethylbenzaldehyde (**8**) and 4-*N,N*-dimethylisophthalaldehyde (**3**). The yield of compound **3** was increased with increasing a molar ratio of DMF and pyrophosphoryl chloride, whereas the yield of compound **2** was decreased. When compound **1** was treated with *N*-methylformanilide (NMFA) and pyrophosphoryl chloride by using MW irradiation, compound **2** was obtained in good yields. The reaction time by using MW irradiation was markedly shorter than that by using continuous heating.

**Key words** : microwave, Vilsmeier reaction, formylation, *N,N*-dimethylaniline, 4-*N,N*-dimethylbenzaldehyde

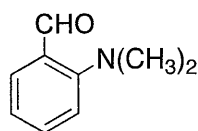
### 1 緒 言

現在、省資源、省エネルギーを目的としたグリーンケミストリーや環境調和型のサステナブルケミストリーの研究が盛んである。<sup>1)</sup> 特に、マイクロ波 (MW) 照射による加熱は熱効率が良く、多くの有機合成反応に利用されている。そして、穏やかな反応条件下での反応時間の短縮、高収率、高い元素効率そしてグリーンな溶媒への適用などが報告されている。<sup>2)</sup> Scheme 1 に *N,N*-ジメチルアニリン (**1**) およびトリフェニルアミン (**4**) の Vilsmeier 反応を示した。1927 年 Vilsmeier と Haack は *N*-メチルホルムアニリド (NMFA) とオキシ塩化リンを用いて化合物 **1** のホルミル化反応を最初に報告している。このとき 4-*N,N*-ジメチルベンズアルデヒド (**2**) が約 41 % の収率で生成している。<sup>3)</sup> また、Campaigne らは、NMFA の代わりに *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を用いて同様の反応を行い、化合物 **2** を収

率良く合成している。<sup>4)</sup> 同じく、Downie らは DMF とピロホスホリルクロリドを組み合わせて Vilsmeier 反応を行い、化合物 **2** を定量的に合成している。<sup>5)</sup> 一方、Grundmann らは、化合物 **1** と DMF、POCl<sub>3</sub> の反応から 4-*N,N*-ジメチルイソフタルアルデヒド (**3**) の生成を報告している。<sup>6)</sup> また、Mallegol らは大過剰の DMF と POCl<sub>3</sub> を用いてトリフェニルアミン (**4**) のホルミル化を行い、化合物 **6** を収率良く合成している。<sup>7)</sup> しかし、いずれの反応も長い反応時間が必要である。マイクロ波 (MW) を用いた Vilsmeier 反応は数例報告があり、Paul らはシリカゲルを担体として用い、化合物 **1**、DMF、POCl<sub>3</sub> の混合物に MW を数分間照射してアルデヒド **2** を収率 78 % で合成している。<sup>8)</sup> このようにアニリン誘導体の Vilsmeier 反応では、ホルミル化はパラ位に優先的に起きる。また、ジホルミル体 **3** が少量生成する。そして、MW 照射による反応は通常加熱の反応に比べ反応時間を著



Scheme 1. The vilsmeier reaction of compounds 1 and 4 with some amides and chlorides.



8

Figure 1.

しく短縮することが判明している。今回、我々は MW 照射による *N,N*-ジメチルアニリン (1) の Vilsmeier 反応において、アミドやクロリドの種類、試薬の量の検討を行い、また通常加熱による反応と比較して興味ある結果を得たのでここに報告する。また、化合物 2 と 3 の生成機構を論議した。

## 2 実験

### 2.1 試薬・装置

MW 照射には SHIKOKU INSTRUMENTATION 簡易型マイクロ波テスト装置 SMW-041 を用いた。照射パワーは power 1 で約 65 W (照射周期：照射時間 5 秒, 非照射時間 49 秒), power 4 で約 260 W (照射周期：照射時間 10.5 秒, 非照射時間 16.5 秒) である。*N,N*-ジメチルアニリン (1), DMF, NMFA, オキシ塩化リン, ピロホスホリルクロリドは市販品をそのまま精製せずに用いた。カラムクロマトグラフィーには Kieselgel 60 (Merck) を用いた。生成物 2,<sup>9)</sup> 3,<sup>9)</sup> 8<sup>9)</sup> の構造は、それらの <sup>1</sup>H NMR スペクトルと赤外線吸収スペクトルを既知の方法から合成した化合物あるいは市販品のスペクトルと比較して決定した。

### 2.2 *N,N*-ジメチルアニリン (1) と *N,N*-ジメチルホルムアミドおよびピロホスホリルクロリドの反応

氷水冷却下,  $P_2O_3Cl_4$  (1.66 ml, 0.012 mol,  $d=1.82$  g/ml) に DMF (1.48 ml, 0.012 mol,  $d=0.950$  g/ml) を少量ずつ滴下した。その後、混合物を室温で 15 分攪拌した。再び氷水で冷却し、化合物 1 (1.27 ml, 0.010 mol,  $d=0.956$  g/ml) を少量ずつ添加し攪拌した。その混合物を室温に戻し、攪拌しながら MW を Power 4 で 3 分間照射した。冷却後、氷を含んだ 2 N-NaOH 水溶液 100 ml に注ぎジエチルエーテル (200 ml) で生成物を抽出した。エーテル層を水 (40 ml×4) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣 (1.573 g) を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $SiO_2$ , 75 g) にかけた。ヘキサン-エーテル混合溶媒 (15:1 Vol/Vol) で展開し、原料 1 (126 mg, 10.4%) と 2-*N,N*-ジメチルベンズアルデヒド (8) (70.1 mg, 4.7%) を得た。さらに、ヘキサン-エーテル混合溶媒の比率を 10:1 から、6:1, 3:1, 2:1 と変えて展開し、4-*N,N*-ジメチル体 2 (1145 mg, 76.7%) を得た。

最後に、ヘキサン-エーテル混合溶媒の混合比を 2:1 から 1:1 に変えて展開して、ジホルミル体 3 (53.3 mg, 3.0%) を得た。DMF と  $P_2O_3Cl_4$  のモル比を変えた反応、また通常加熱による同様な実験を行った。そして、それらの結果を Table 2 にまとめた。

アミドとして DMF または NMFA を、クロリドとしてオキシ塩化リンを用いた化合物 1 の Vilsmeier 反応を行い、それらの結果を Table 1 にまとめた。さらに、化合物 1 と NMFA および  $P_2O_3Cl_4$  の反応を MW 照射と通常加熱で行い、それらの結果を Table 3 に掲げた。NMFA を用いた反応では *N*-メチルアニリンと未反応の NMFA をカラムクロマトグラフィーにより単離した。

## 3 結果と考察

1 番目に、*N,N*-ジメチルアニリン (1) の Vilsmeier 反応におけるアミドの影響を検討した。化合物 1 と DMF と  $POCl_3$  の混合物 (モル比 1:1.2:1.2) に MW を Power 4 で 3 分照射した。反応混合物を常法に従って処理し、化合物 2 と 8 を各々収率 86.6 と 3.0 % で得た (entry 1)。ホルミル体 8 の生成は、今まで調べた範囲で文献に記載がなく初めての報告である。次に、モル比を 1:3:3 にして同様な反応を行った。ホルミル体 2 が 63.8 % で、ジホルミル体 3 が 5.3 % の収率で得られた (entry 2)。化合物 1, DMF および  $POCl_3$  のモル比を 1:1.2:1.2 にして MW を power 1 で 15 分照射したとき、ホルミル体 2 とジホルミル体 3 が 85.2 と 4.4 % の収率で各々生成した (entry 3)。次に、DMF を NMFA に換えて同様な反応を行った (entry 4 と 5)。NMFA を使用したとき、化合物 3 と 8 は得られず、ホルミル体 2 のみが 62.6-72.4 % の収率で生成した。以上の結果から、化合物 1 の Vilsmeier 反応において目的化合物 2 の収率は NMFA よりも DMF を使用したときに良いことが判った。また、化合物 3 と 8 が少量生成した。

2 番目に  $POCl_3$  の代わりに  $P_2O_3Cl_4$  を用いて同様な実験を行い、Table 2 にそれらの結果をまとめた。化合物 1, DMF および  $P_2O_3Cl_4$  の比率を 1:1.2:1.2 にして、MW を power 4 で 3 分照射したとき、化合物 2, 8, 3 が 76.7, 4.7, 3.0 % の収率で各々得られた (entry 1)。次にモル比を大きくして 1:3:3 と 1:5:5 で同様な実験を行った (entry 2 と 3)。このとき化合物 2 と 3 が 59.8-47.8 と 15.2-30.9 % の収率で各々得られた。ここでは化合物 8 の生成は見られなかった。このように DMF と  $P_2O_3Cl_4$  のモル比を増加したとき、ホルミル体 2 の収率が減少するに従いジホルミル体 3 の収率が増加することが判明した。次に MW 照射と通常加熱の違いを比較するために、オイル浴を用いた加熱 (65°C, 10 h) を行った (entry 4 と 5)。化合物 1, DMF および  $P_2O_3Cl_4$  のモル比が 1:1.2:1.2 のとき、化合物 2,

Table 1. The Vilsmeier Reaction of *N,N*-Dimethylaniline (1) with DMF or NMFA and  $\text{POCl}_3$ <sup>a)</sup>

Entry	Amide	Molar ratio		Microwave		Yield of product/%			Recovery of 1
		1 : Amide : $\text{POCl}_3$	Power	Time/min	2	8	3	/%	
1	DMF	1 : 1.2 : 1.2	4	3	86.6	3.0	0	3.8	
2	DMF	1 : 3 : 3	4	3	63.8	0	5.3	Trace	
3 <sup>b)</sup>	DMF	1 : 1.2 : 1.2	1	15	85.2	0	4.4	4.2	
4 <sup>c)</sup>	NMFA	1 : 1.2 : 1.2	4	3	72.4	0	0	11.7	
5	NMFA	1 : 1.2 : 1.2	4	5	62.6	0	0	Trace	

a) Microwave irradiation was performed at about 260 Watt (power 4). b) Microwave irradiation was performed at about 65 Watt (power 1). c) Ref 10.

Table 2. The Vilsmeier Reaction of *N,N*-Dimethylaniline (1) with DMF and  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$ <sup>a)</sup>

Entry	Molar ratio		Microwave (Oil bath)		Yield of products/%			Recovery of 1
	1 : DMF : $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$	Power (°C)	Time/min (h)		2	8	3	/%
1	1 : 1.2 : 1.2	4	3		76.7	4.7	3.0	10.4
2	1 : 3 : 3	4	3		59.8	0	15.2	0
3	1 : 5 : 5	4	3		47.8	0	30.9	0
4	1 : 1.2 : 1.2	(65)	(10)		82.8	5.2	5.6	6.4
5	1 : 5 : 5	(65)	(10)		72.8	2.2	25.0	0

a) Microwave irradiation was performed at power 4 (about 260 W).

Table 3. The Vilsmeier Reaction of *N,N*-Dimethylaniline (1) with NMFA and  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$ <sup>a)</sup>

Entry	Molar ratio		Microwave (Oil bath)		Yield of products/%			Recovery of 1
	1 : NMFA : $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$	Power (°C)	Time/min (h)		2	8	3	/%
1	1 : 1.2 : 1.2	4	3		84.6	0	0	6.7
2	1 : 1.2 : 1.2	(65)	(10)		86.6	0	<1	12.1
3	1 : 1.2 : 1.2	(65)	(18)		87.0	0	0	12.3

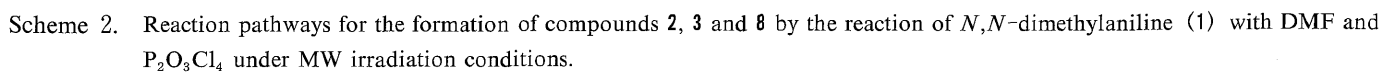
a) Microwave irradiation was performed at power 4 (about 260 W).

8, 3 が収率 82.8, 5.2, 5.6 % で各々得られた。また、モル比 1 : 5 : 5 では、化合物 2, 8, 3 が収率 72.8, 2.2, 25.0 % で各々得られた。ここでも DMF と  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  のモル比が大きくなると化合物 3 の収率が増加した。そして、通常加熱よりも MW 照射で、大幅な反応時間の短縮が見られた。

最後に化合物 1 を NMFA,  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  とモル比 1 : 1.2 : 1.2 で反応させた。MW を power 4 で 3 分照射したとき、化合物 2 が収率 84.6 % で生成した (entry 1)。一方、通常加熱 (オイル浴, 65°C, 10–18 h) では化合物 2 と 3 が収率 86.6–87.0 と 0–1 % で各々得られた (entry 2 と 3)。これらの反応条件下では化合物 2 が収率良く生成した。そして、マイクロ波照射と通常加熱では目的化合物 2 の収率に大きな差異は無かった。しかし、通常加熱よりもマイクロ波照射で大

幅な反応時間の短縮が見られた。

化合物 1 と DMF,  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  の Vilsmeier 反応における化合物 2, 3, 8 の生成経路を Scheme 2 に図示した。まず最初に、DMF と  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  から生じた Vilsmeier 錯体 9<sup>11)</sup> は出発物質 1 と反応して中間体 10 と 11 を与える。この 2 つの中間体はさらに錯体 9 と反応して化合物 12 を与える。そして、これらの中間体 10, 11, 12 はアルカリ加水分解によりアルデヒド 2, 3, 8 を各々生成する。DMF と  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  のモル比を増やしたとき、化合物 3 の収率が増加し化合物 2 の収率が減少したこと、さらに、化合物 8 の収率が低いことから、化合物 3 は、主として中間体 10 と Vilsmeier 錯体 9 から生成した中間体 12 を経て生成すると考えられる。



#### 4 結論

*N,N*-ジメチルアニリン (1) とアミド (DMF, NMFA) およびクロリド ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$ ) の Vilsmeier 反応では、目的物である 4-*N,N*-ジメチルベンズアルデヒド (2) が収率良く生成した。また、2-*N,N*-ジメチルベンズアルデヒド (8) と 4-*N,N*-ジメチルイソフタルアルデヒド (3) が少量生成した。 $\text{DMF}$  と  $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$  のモル比を大きくすることにより、化合物 3 の収率が増加し化合物 2 の収率が減少した。この反応において、MW 照射による加熱は通常加熱よりも反応時間を大幅に短縮した。

#### 謝 辞

この研究は日本歯科大学研究推進補助金(NDUF-09-16)によるものであり、深謝いたします。

#### 文 献

- 1) I. T. Horváth and P. T. Anastas, *Chem. Rev.*, **107**, 2169 (2007) and references cited therein.
- 2a) A. Loupy ed., "Microwaves in Organic Synthesis" Wiley - VCH Verlag, Weinheim, 2002 ; b) L. Perreux and A. Loupy, *Tetrahedron*, **57**, 9199 (2001) ; c) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey and J. Westman, *ibid*, **57**, 9225 (2001) ; d) C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **43**, 6250 (2004) ; e) A. de la Hoz, Á. Díaz-Ortiz and A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 164 (2005) ; f) 徳山英利, 中村正治, 有機合成化学協会誌, **63**, 523 (2005) ; g) D. Dallinger and C. O. Kappe, *Chem. Rev.*, **107**, 2563 (2007).
- 3) A. Vilsmeier and A. Haack, *Ber.*, **60**, 119 (1927).
- 4) E. Campaigne and W. L. Archer, *Org. Synthe., Coll. Vol.* **4**, 331 (1963).
- 5) I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney and K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron*, **49**, 4015 (1993).
- 6) Ch. Grundmann and J. M. Dean, *Angew. Chem.*, **77**, 966 (1965).
- 7) T. Mallegol, S. Gmouh, M. A. A. Meziane, M. Blanchard-Desce, O. Mongin, *Synthesis*, **2005**, 1771.
- 8) S. Paul, M. Gupta and R. Gupta, *Synlett*, **2000**, 1115.
- 9a) F. Kienzle, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2213 (1983) ; b) K. B. Niewiadomski and H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 1679.
- 10) T. Suzuki, K. Tanemura, Y. Nishida, *This bulletin*, **38**, 23 (2009).
- 11) 日本化学会編, 実験化学講座, 第14 [II] 巻, 688 頁 (1977).